Über die Herkunft des diastatischen Fermentes im Blut und über seine Bedeutung

Inaugural-Dissertation

zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Albert — Ludwig — Universität
zu
Freiburg i. Br.

vorgelegt von
BORIS FIRCKSER
aus St. Petersburg (Russland).

1935

Spiest. O. KIRŠTEINS, Rīgā
Katoļu ielā Nr. 2-a.

Referent: Professor Dr. Killian
Dekan: Professor Dr. Stühmer

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Freiburg i. Br.

Meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545318_0038

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom Sommer 1934 bis Frühling 1935 in den Laboratorien der Chirurgischen Klinik der Universität Freiburg i. Br. (Direktor Prof. Dr. med. E. Rehn.) unter Leitung von

Herrn Priv. Doz Dr. med. H. KILLIAN

ausgeführt. Meinem verehrten Lehrer möchte ich an dieser Stelle für Überlassung des Themas, für sein reges Interesse an der Arbeit, seine Anteilnahme und seine wertvollen Anregungen meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Freiburg i. Br., Frühling 1935.

Theoretischer Teil.

Das amylolytische Präparat „Diastase“ ist allem Anschein nach kein einheitlicher Stoff, sondern ein Fermentgemisch (KUHN in OPPENHEIMER). Wie im Einzelnen die stärkespaltende Wirksamkeit dieses Fermentgemisches einsetzt, ist nicht näher bekannt. Man weiss aber, das aktive Diastase durch verschiedene Einflüsse, inaktiviert werden kann. Solche Einflüsse sind: Erwärmung über 70°, Änderung der Jonenkonzentration im Gemisch usw.

FUCHS konnte inaktivierte (vorher diastatische) Lösungen durch Prothrombin bei Zusatz einer Na Cl—Lösung (0,85 %) und bei einer Temperatur von 37° wieder aktivieren, sodass zugesetzte Stärke gespalten wurde und ihre Abbauprodukte nachgewiesen werden konnten.

Diese Reaktion setzt FUCHS in Parallele zu den bekannten immunbiologischen Vorgängen; man müsste dann die inaktive „Diastase“ als spezifischen „Amylaseambozeptor (FUCHS), das Prothrombin als unspezifisches Komplement und die Stärke als Antigen auffassen. Es gibt durchaus Beobachtungen, welche diese Auffassung als berechtigt erscheinen lassen. So sah z. B. GARGASOLE, dass nach Injektion von 1 ccm gesättigter Stärkelösung eine Steigerung des Diastasespiegels im Blut eintrat. Demgegenüber ist einzuwenden, dass möglicherweise der unspezifische Reiz der eingespritzten Substanz auf das vegetative Nervensystem und auf die sehr labile Bauchspeicheldrüse diese Steigerung hervorgerufen hat, dass sie also nicht als spezifische Abwehrreaktion anzusehen ist.

Jedenfalls wird Diastase und Glykogen, oft in denselben Zellen gemeinsam gespeichert — ohne dass eine Reaktion stattfindet. Möglicherweise lagert Ferment und Kohlenhydrat in der Zelle irgenwie räumlich getrennt. Im Übrigen ist Diastase eines der verbreitesten Fermente, im tierischen Körper findet man sie fast überall.

MACLEOD und PEARCE stellen Untersuchungen an Pressäften an und fanden den grössten Gehalt an Diastase

im Pressaft des Pankreas. Es folgten: Blut, Leber, Niere, Eingeweide, Muskel.

Der amylolytischen Wirkung der Diastase in den Zellen steht ihre Wirkung auf den Speisebrei im Darm zur Seite. Hier handelt es sich ebenfalls um Spaltung der Nahrungsstärke in resorbierbare Zucker. Die Diastase des Darms wird teilweise (WOHLGEMUT) von den Zellen der Darmwand geliefert, ihr grösster Teil kommt erst mit dem Sekret des Pankreas in den Darm. Bei einigen Tieren (auch beim Menschen) werden grössere Mengen diastatischen Fermentes auch von den Speicheldrüsen geliefert. Anderen fehlt das Speichelptyalin ganz, so z. B. dem Hund, der deswegen ein geeignetes Objekt zu Versuchen über die Pankreasdiastase ist.

Das Sekret des Pankreas enthält Diastase stets in grossen Mengen. Die diastatische Wirkung des Pankreassaftes soll (nach GRÜTZNER) 14 Stunden nach Aufnahme der Mahlzeit am stärksten sein. Bei Körpertemperatur kann die Diastase ihre Wirksamkeit gut entfalten. Das Optimum ihrer Wirkung liegt bei 40°. Fernerhin ist auch die H-Jonenkonzentration im Nahrungsbrei, welcher im Duodenum wieder alkalisch wird, der Diastasewirkung zuträglich. Ob die Zusammensetzung der Nahrung die Pankreassekretion wesentlich zu beeinflussen vermag, ist noch nicht klar; hier stehen sich die Meinungen von HIRATA und von BRADLEY entgegen.

In den Faeces sind nur kleine Mengen aktiver Diastase zu finden (ROTTKY). Man muss also darauf schliessen, dass ein Teil der Diastase im Darm inaktiviert wird, ein anderer Teil der Rückresorbtion unterliegt. WOHLGEMUT hat gefunden, dass nach specifischer Anregung der Pankreassekretion durch Salzsäure und Sekretin zwar eine Vermehrung dieser Sekretion, aber keine nennenswerte Steigerung der Diastase im Blut festzustellen war. Demnach dürfte die Rückresorbtion aktiver Diastase nicht erheblich sein.

Im Blut ist die Diastase an das Serum gebunden; doch enthalten auch die Leukozyten Diastase. Als Bildungsort der Blutdiastase wurde das Pankreas vermutet. LEPIN und BARRAL fanden 1891, dass nach Unterbindung des Ductus pankreaticus die Blutdiastase wesentlich stieg. Später fand WOHLGEMUT allerdings auch, dass schon die Unterbindung eines Teiles des Pankreas genügte, um Diastasezuwachs im Blute zu erzielen, THELEN berichtete neuerdings über Erhöhung des Diastasespiegels in der Narkose und BEIL auch ganz allgemein nach leichteren Eingriffen in der Bauchhöhle. Diese Steigerungen halten allerdings nicht lange an.

Jedenfalls stellte WOHLGEMUT und andere (in neuester Zeit DOHMEN) einwandfrei fest, dass nach Exstirpation der Bauchspeicheldrüse die Blutdiastase jäh fiel. Allerdings verschwand das Ferment keineswegs ganz. Nach einiger Zeit nahm der Diastasegehalt des Blutes sogar wieder zu. So muss denn wohl, wenn man auch andere Bildungsstätten des Fermentes zugibt, das Pankreas als Hauptbildungsort der Blutdiastase angesehen werden.

GROHÉ als erster, später auch PANZER, BIAL und RÖHMANN fanden Diastase in der Lymphe. KUMAGAI und OSATO stellten fest, dass die Lymphe des Ductus thoracicus wesentlich höhere Diastasekonzentrationen aufwies, als das Blut der Peripherie. Ebenso war auch der Anstieg der Diastasekonzentration in der Lymphe des Ductus thoracicus nach Pilocarpininjektion viel stärker als im Blut. (KUMAGAI und OSATO). DOHMEN fand ein ähnliches Verhältnis nach Unterbindung des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse zwischen Vena pancr. und Peripherie.

Wenn wir diese Beobachtungen einordnen, so müssen wir (mit KUMAGAI und OSATO) annehmen, dass Diastase aus dem Pankreas nicht nur als Sekret in den Darm übertritt und nicht nur an das Blut abgegeben wird, sondern auch an die Lymphe. Es ist bis jetzt nicht aufgeklärt, wie

dieser Übertritt im Einzelnen stattfindet. Wir nehmen an, dass es sich um direktes Übertreten aus der Drüsenzelle in die Lymphgänge der Drüse handelt; ein anderer Modus war bis heute nicht nachzuweisen (vgl. auch BEIL).

NOGUCHI machte demgegenüber geltend, dass bei Unterbindung des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse Sekret in die Bauchhöhle kommen müsste. Von hier aus werde das Ferment resorbiert, so sei die Steigerung nach Unterbindung zu erklären. Dass dieses nicht der einzige Faktor sein kann, konnten die vergleichenden Untersuchungen über den Diastasegehalt des Blutes der Peripherie und der Vena pankreatika zeigen (in neuester Zeit Dohmen.) DOHMEN fand, dass das Blut der Vena pancr. höhere Diastasewirkung zeigte, als das Blut der Peripherie und der Vena portae. Nach Unterbindung der Ausführungsgänge fand DOHMEN noch höhere Differenzen, immer zugunsten der Vena pancr.. Diese Beobachtungen konnten von uns bestätigt werden. BEIL zweifelt überhaupt daran, dass eine Resorbtion von diastatischem Ferment von der Bauchhöhle aus erfolgen könne. Erhöhung des Diastasespiegels im Blut nach Injektion diastasehaltiger Flüssigkeiten intra peritoneum sind jedenfalls nicht beweisend für eine Resorption, denn der Diastasespiegel im Blut steigt auch nach Injektion physiologischer Kochsalzlösung (BEIL). Wir glauben, dass eine eingehende Untersuchung der Schwankungen des Blutdiastasespiegels in der Vena pancr. nach Unterbindung des Ductus thoracicus einige Klarheit in diese Frage bringen könnte. Eine Erhöhung dieses Spiegels würde mit Sicherheit dafür sprechen, dass der Übertritt des Fermentes in die Lymphe innerhalb der Drüse selbsts stattfindet. Selbstverständlich wären am Kontrolltier die sehr erheblichen Steigerungen abzugrenzen, welche durch die Narkose, die Laparatomie usw. hervorgerufen werden. Es ist sehr fraglich, ob diese Abgrenzung überhaupt möglich ist. Ausserdem können wir ja nur die Konzentrationen, nicht aber die absoluten Mengen messen. Wir wissen nicht, wie gross

die Mengen an Ferment sind, die mit der Lymphe aus dem Pankreas befördert werden. Demzufolge lässt es sich von vornherein nicht beurteilen, ob sie genügen, um Veränderungen in den Diastasespiegel der Pancreasvenen hervorzurufen.

Ob nun Diastase aus der Bauchhöhle resorbiert wird oder nicht: uns erscheint es jedenfalls als sicher, dass gewisse Diastasemengen direkt (innersekretorisch) in das Blut aus dem Pankreas übertreten. Dass die Diastase an die Lymphe ebenfalls vorwiegend innersekretorisch abgegeben wird, erscheint uns nach BEIL'S Mitteilungen als sehr wahrscheinlich.

So lässt sich die Herkunft eines Teils der im Blut kreisenden Diastase erklären. Geringe Mengen werden noch durch den Darm resorbiert, es mögen aber aus anderen Geweben gewisse Mengen von Diastase ihren Weg ins Blut finden (KUHN). Dafür spricht ja auch jener Befund von WOHLGEMUT, dass die Diastase im Blut des pankreasberaubten Hundes nicht ganz verschwindet.

Wichtig ist, dass Diastase einerseits dem Pfortadersystem durch die Pankreasvenen, andererseits dem oberen Venensystem durch den Ductus thoracicus zugeführt wird.

Interessant ist der Mechanismus des Übertritts von Diastase ins Blut insofern, als sein Verständnis zur Erklärung der Diastasezunahme im Blut in Gefolge von Pankreaskrankheiten beiträgt.

Es steht fest, dass der Gesundheitszustand der Bauchspeicheldrüse für ihre inkretorische und sekretorische Tätigkeit bedeutsam ist. Krankheitsprozesse, Traumen und Eingriffe, welche die Nachbarschaft des Pankreas treffen, beeinflussen auch dieses labile Organ (WALZEL).

Funktionsprüfungen des erkrankten Pankreas wurden durch direkte Untersuchung seines Sekrets (technisch sehr schwierig) und durch Messung des Blut— und Harndiasta-

sespiegels angestellt. Man fand oft eine Erhöhung der Blutdiastase bei Affektion der Bauchspeicheldrüse, zuweilen auch der Urindiastase. Warum eigentlich bei Erkrankung der Bauchspeicheldrüse übernormale Diastasemengen in das Blut übertreten, ist nicht klar. Besonders unklar liegen die Verhältnisse in Fällen, in denen sicher keine Undurchgängigkeit des Pankreasausführungsganges vorhanden ist. Es handelt sich dabei wohl um Einwirkung entzündlicher Prozesse auf die vegetativen Nervenelemente der Drüse. In ähnlicher Weise beeinflussen aber auch andere Vorgänge, die mit dem Gesundheitszustand des Pankreas nichts zutun haben, seine innersekretorische Tätigkeit. BIAL und RÖHMANN injizierten dem Hund ein Lymphagogum (Pepton) und konnten nach der Injektion eine Vermehrung der Blut— und Lymphdiastase feststellen.

Eine restlose Aufklärung dieser Beobachtung war damals noch nicht möglich. Heute können wir jene Vorgänge in Parallele zu den Wahrnehmungen von KUMAGAI und OSATO setzen. KUMAGAI und OSATO fanden, dass Pilocarpineinspritzungen Erhöhung des Lymph— und Blutdiastasespiegels nach sich zogen. Es lassen sich noch weiter Feststellungen von Schwankungen des Blutdiastasespiegels bei unversehrter Bauchspeicheldrüse anführen. Wir sprachen schon darüber, dass MÖCKEL und PARISET, Steigerungen von Blutdiastase nach i. v. Einspritzung diastatischer Lösungen sahen. MARINO stellte Senkung des Blutdiastasespiegels bei Anämie fest. BEIL beobachtete einen Anstieg nach vorsichtigen intraperitonealen Einspritzungen — z. B. nach Einspritzung von physiologischer Na Cl Lösung. Auch Laparatomie sah er das Gleiche. Wir konnten diese Beobachtungen bestätigen.

Der Vollständigkeit halber wollen wir schon hier auch auf die Schwankungen hinweisen, welche als Folge eines höheren Verbrauchs von Blutdiastase auftreten. Auch dabei ändert sich der Blutdiastasespiegel, allerdings im Sinne einer Senkung. Alle diese Beobachtungen weisen auf mög-

liche Fehlerquellen hin. Dennoch muss an dem diagnostischen Wert der Blutdiastasebestimmung festgehalten werden. Sie ist aber nur im Zusammenhang mit anderen Symptomen ein Hinweis auf das Pankreas.

Durch die Nieren wird Diastase in geringen Mengen ausgeschieden (SINGER, ROSENBERG). Diese Ausscheidung ist nur z. T. von der Höhe des Blutdiastasespiegels abhängig. Sie soll je nach Art der Ernährung verschieden sein. (WOHLGEMUT). Die Blutdiastase wird durch die Nahrung nicht beeinflusst (WOHLGEMUT), während die Harndiastase nach Nahrungsaufnahme sinkt. Nach Unterbindung der Pankreasausführungsgänge soll die Diastase im Urin nach ROSENBERG und SCHLESINGER steigen. Diesem Befund widersprechen die Angaben von LOEPER und FICAI, welche unter gleichen Bedingungen ein Absinken der Urindiastase fanden. Das Verhalten der Harndiastase bei Pankreaserkrankungen ist in keiner Weise eindeutig: SCHMIEDEN fand in 20% der Fälle keine Steigerung. BAUER, v. BERGMANN, BERNHARD, KATSCH und SCHMITT halten diese Steigerung nicht für diagnostisch zuverlässig. Eine neuere Untersuchung aus der chirurgischen Klinik der Universität Freiburg i. Br. kommt zu demselben Resultat.

Wie oben dargelegt, ist schon der Diastasespiegel der Lymphe und noch mehr des Blutes gewissen Schwankungen unterworfen. Diese Schwankungen sind zum Teil unabhängig vom Gesundheitszustande des Pankreas. Der Diastasegehalt des Urins wird von diesen Schwankungen mitbeeinflusst. Er ist aber, wie gesagt, nicht nur vom Diastasegehalt des Blutes, sondern auch von ganz anderen Faktoren abhängig. So fand WOHLGEMUT bei Nephritis eine Verminderung der Diastaseabscheidung. Aus diesen Gründen müssen die Schwankungen der Harndiastase als sehr unsicheres Diagnostikum bezeichnet werden. Wägt man beide Methoden: Harnuntersuchung—Blutuntersuchung gegeneinander ab, so muss der Blutuntersuchung (besonders bei Anwen-

dung der Methode von OTTENSTEIN, siehe DOHMEN) jedenfalls der Vorrang eingeräumt werden.

Als Ursprungsort für Blutdiastase könnte in manchen Fällen auch die Leber gelten. Doch sollen die Leberzellen dieses Ferment im allgemeinen zäh festhalten, und nur nach Schädigung der Leberzellen tritt Diastase von hier aus in das Blut über (PICK, BORCHARDT, KUHN). RÖHMANN und BIAL stellten die Hypothese auf, dass der grössere oder geringere Gehalt der Leberlymphe an Diastase eine grössere oder geringere Saccharifikation des Leberglycogens zur Folge habe. Die Diastase der Leberlymphe stammt nach RÖHMANN und BIAL aus dem Blut. Für diese Theorie spricht in gewisser Hinsicht die Beobachtung von WOHLGEMUT, dass nach Unterbindung des Pankreasausführungsganges ein Sinken des Leberglycogens bei Erhöhung des Blutdiastasespiegels eintritt. Dadurch wird nicht erklärt, warum es denn eigentlich möglich ist, dass in vielen Fällen Diastase und Glycogen in der Leberzelle „friedlich nebeneinander liegen" (KUHN in OPPENHEIMER), dass dagegen in anderen Fällen Glycogenzersetzung stattfindet. HELMBERGH schreibt den Kolloiden der Leberzellen eine Diastase hemmende Wirkung zu.

Über die Bedeutung der Blutdiastase gehen die Meinungen auseinander. WOHLGEMUT bezeichnet das vermehrte Übertreten von Diastase ins Blut und die Amylasurie bei Pankreaserkrankungen als „Fermententgleisung". Aber auch schon dem normalen Vorkommen von diastatischem Ferment im Blut wird von vielen eine physiologische Bedeutung abgestritten.

KUHN in OPPENHEIMER steht auf dem Standpunkt, der Blutdiastasegehalt sei die Folge von zufälligem Übertreten von Ferment aus den Zellen in das Blut. Auch THELEN hat in neuester Zeit (nach Untersuchungen über das Verhalten von Diastase in der Narkose) ein ähnliches Urteil gefällt. Wir müssen zugeben, dass es sich in vielen Fäl-

len so verhält, dass Schädigungen die Verhältnisse in diastasehaltigen Zellen verändern. In solchen Fällen mag (s. THELEN) Diastase z. B. auch durch reine Verdrängung aus der Zelle in das Blut gelangen. Wir halten aber daran fest, dass unter physiologischen Verhältnissen die Blutdiastase auch noch einen wirklichen Bedarf zu decken hat.

Wir müssen jene Bewegungen der Blutdiastase, die durch Verdrängung des Fermentes aus der Zelle im Sinne einer Zunahme resultieren, von denen unterscheiden, welche einem erhöhten Bedarf entsprechen. Eine Diastasevermehrung im Blut muss nicht Glycogenschwund in der Leber nach sich ziehen. Dafür ist noch die Erfüllung anderer Vorbedingungen unerlässlich. Sicher begünstigt aber ein hoher Blutdiastasespiegel den Glycogenabbau in der Leber. Und ebenso sicher ist es, dass bei Glycogenabbau der Diastasespiegel im Blut sinken muss — es wird eben dem Blut Diastase entnommen. Allerdings wird die Senkung nur dann bemerkbar, wenn nicht genügend grosse Diastasemengen aus dem Pankreas nachkommen.

Uns erscheint der Umstand, dass verhältnissmässig wenig Diastase durch Faeces und Urin ausgeschieden wird, als bedeutsam. Man muss auch berücksichtigen, wie reichlich die Diastaseversorgung des Blutes auf mehrfache Weise (Pankreasvene, Rückresorption aus dem Darm, Lymphe) gesichert ist. Der Gedanke erscheint naheliegend, dass die Blutdiastase eine biologische Bedeutung hat.

Man kann darauf hinweisen, dass der Diastasegehalt des Blutes normalerweise wesentlich höher sei, als der des Leberpressaftes; demnach sei eine Steigerung der Blutdiastase für eine eventuelle Versorgung der Leber mit Ferment belanglos. Demgegenüber möchten wir die Beobachtungen von FUCHS über den inaktiven „Amylaseamboceptor" geltend machen. Was MACLEOD und PEARCE im Leberpressaft festgestellt haben, war ja nur die aktive

Diastase. Den Gehalt und Verbrauch der Leber an Ferment und „Amylaseamboceptor“ hat noch niemand untersucht. Der wahre Bedarf an Ferment, dessen reversible und irreversible Inaktivierung sind noch unbekannt. Es ist an sich nicht unmöglich, dass gewisse Zellen, die einen Bedarf an diastatischem Ferment haben, ihn selbst aber nicht decken können, ihre Diastase aus dem Blut beziehen. Diese Ansicht lässt sich sehr wohl durch Experimente (eigene und fremde) belegen.

So hat WOHLGEMUT beobachtet, dass nach Überschwemmung des Blutes mit Diastase (nach Pankreasgangunterbindung) Leberglycogen mobilisiert werde; er fand dabei erhöhte Blutzuckerwerte, aber keine Glycosurie. OTTENSTEIN UND MARCHINIONI sahen, dass bei nichtinsulinierten Diabetikern (wenig Leberglycogen!) geringe Blutdiastasewerte festzustellen seien. BEIL berichtet über Steigerung des Blutzuckers und gleichzeitige Senkung des Blutdiastasespiegels bei Numalnarkose am Hund. Schliesslich wiesen eigene Beobachtungen (siehe experimentellen Teil) über entsprechendes Verhalten von Lymphzucker und Lymphdiastase unbedingt darauf hin, dass die Glycogenbewegungen in der Leber und der Blut- und Lymphdiastasespiegel irgenwie kausal zusammenhängen. Wir halten es demnach fur gesichert, dass die Leber zur Zerlegung grösserer Glycogenmengen Diastase aus dem Blut aufnimmt.

In diesem Zusammenhang möchten wir auch an die oben dargelegte Hypothese von BIAL UND RÖHMANN erinnern.

Demgegenüber stehen allerdings die Beobachtungen von DOHMEN, der WOHLGEMUT'S befund über Hyperglycämie bei Pankreasausführungsgangs-Unterbindungen nicht bestätigen konnte. Er Einwand, dass keine Hypoglycämie nach Pankreassectirpation beobachtet worden sei, sagt nichts, denn auch bei Pankreasextirpation verschwindet die Blutdiastase nie ganz. Eine restlose Erklärung die-

ser Beobachtung ist zur Zeit nicht möglich, Dazu wären unter anderen Untersuchungen über die inaktivierte Form der Diastase (FUCHS: „Amylaseamboceptor") in der Leberzelle notwendig.

Zusammenfassend können wir auf Grund der Literaturübersicht sagen, dass diastatisches Ferment auf mehrfache Weise aus dem Pankreas in das Blut übertritt und dass sich Beziehungen zwischen Glycogenabbau in der Leberzelle und Blutdiastase vermuten lassen. Fernerhin ist wesentlich, dass der Blutdiastasespiegel und noch mehr der Diastasegehalt des Urins mannigfachen von dem Gesundheitszustand des Pankreas unabhängigen Schwankungen unterliegt.

Schliesslich weisen wir auf den engen Zusammenhang zwischen Lymphdiastase und Blutdiastase hin.

Experimenteller Teil.

Unsere Aufgabe war, einen Beitrag zur Klärung der Frage über die Herkunft und Bedeutung der Blutdiastase zu geben. Aus der Literaturübersicht ist es ersichtlich, dass hierzu eine Untersuchung der Beziehungen zwischen Pankreastätigkeit und Blutdiastase, vor allem aber zwischen Pankreastätigkeit und Lymphdiastase im Ductus thoracicus notwendig war. Fernerhin waren die Beziehungen der Blutdiastasespiegel in verschiedenen Gefässen zueinander und schliesslich zu dem Lymphdiastasespiegel im Ductus thoracicus zu untersuchen.

Ausserdem war auf die Beziehungen von Diastase und Zucker in Blut und Lymphe zu achten, weil auf diesem Wege Zusammenhänge zwischen Blutdiastase und Tätigkeit der Leberzelle aufgezeigt werden können.

Um die Einwirkung des diastatischen Ptyalins der Speicheldrüse zu umgehen, mussten wir ein Versuchstier wählen, dessen Speichel kein diastatisches Ferment enthält. Wir entschlossen uns für den Hund, der auch zugleich ein

geeignetes Versuchstier für Operationen am Ductus thoracicus ist. Um die Rückresorption durch den Darm auszuschalten und um durch Rückstauung der Diastase in der Bauchspeicheldrüse erhöhte innersekretorische Abgabe zu erzielen, mussten wir unter anderm die Methode der Unterbindung der Ausführungsgänge dieser Drüse wählen. Doch wollten wir auch Steigerung der innersekretorischen Abgabe von Diastase ohne Unterbindung der Ausführungsgänge erzielen, und die Rückwirkung dieser Steigerung auf den Diastasegehalt des Ductus thoracicus untersuchen. Wir wählten (vgl. BEIL) hierzu die Methode der Anregung der Diastasewirkung durch Laparatomie ohne Unterbindung der Ausführungsgänge des Pankreas. Durch vergleichende Beurteilung der Ergebnisse der ersten und zweiten Versuchsanordnung liessen sich auch die Veränderungen des Diastasespiegels durch Laparatomie allein von jenen abgrenzen, welche durch die Unterbindung der Ausführungsgänge hervorgerufen werden (denn Unterbindung setzt ja Laparatomie voraus.).

Die Einflüsse der Narkose konnten vernachlässigt werden, da die Steigerungen des Diastasespiegels durch die verschiedenen Narkotika verhältnismässig geringfägig sind (THELEN). Wir konnten beim Numal zu Beginn der Narkose stets ein Absinken, dann leichte Erhöhung feststellen. (Siehe auch BEIL).

Versuchstiere waren erwachsene, gesunde Hunde mittlerer Grösse in gleichem Ernährungszustand. Die Tiere wurden (nach Vorbehandlung mit Morphin) mit Numal „ROCHE“ 0,5 ccm pro kg. Tier narkotisiert. Das Evipannatrium „BAYER“ erwies sich als für unsere Zwecke wegen Excitation weniger geeignet. Die Excitation beeinflusste den Diastasespiegel im Blut. Nach mehreren Versuchen entschlossen wir uns entgültig für das Numal „ROCHE“, welches Präparat sich für unsere Zwecke als durchaus geeignet erwies. Excitationen nach Numal sahen wir nie, der Schlaf

war ruhig und tief. (siehe auch BEIL !)

Bei der Operation zur Aufsuchung des Ductus thoracicus gingen wir zuerst nach der von HABERLAND angegebenen Methode vor. HABERLAND empfiehlt, nicht den Ductus thoracicus selber anzugreifen, sondern seine Einmündungsstelle in die Vena subclavia oder V. axillaris aufzusuchen, dann diese Venen zu unterbinden (rechts und links von der Einmündungsstelle des Ductus thoracicus). Nun sollte nach HABERLAND in den unterbunndenen Bezirk ausser dem Ductus thoracicus auch die Vena jugularis einmünden. Diese sei zu unterbinden, zu durchschneiden, in den proximalen Teil eine Kanüle einzuführen. Dadurch werde die Ausführungsstelle des Ductus thoracicus gleichsam vorgelagert. Diese Methode setzt voraus, dass der Ductus thoracicus einigermassen typisch stets nahe der Einmündungsstelle der V. jugularis externa in den Venenwinkel einmündet. Es stellte sich (übereinstimmend mit den Angaben von BAUM und HUBER) aber heraus, dass die Einmündungsstelle des D. thoracicus starken Variationen unterworden ist. Dernerhin sind die Angaben von HABERLAND über die Aufsuchung dieser Stelle nicht zweckmässig, so dass wir nach seiner Methode meist keine Lymphe zu gewinnen vermochten. Infolgedessen wandten wir die neuere Operationsmethode von EITEL UND LÖSER an. EITEL UND LÖSER empfehlen nach folgender Vorschrift zu arbeiten :

Das Operationstier erhält etwa eine Stunde vor Operationsbeginn ungefähr 500 ccm Milch. Etwa 10 Minuten nach Beginn des Numalschlafs wird der Hund in Rückenlage zur Operation aufgespannt. Der linke Vorderlauf wird kaudalwärts gestreckt, der rechte kranialwärts fixiert. Der Kopf wird so über den Tisch langgelegt (Rolle unter den Schultergürtel), dass er schräg abwärts sinkt — der Hautschnitt wird im Verlauf der linken V. jugularis externa, ungefähr in der Höhe des Venenwinkels beginnend in einer Länge von etwa 15 cm geführt. Nun wird die

Operationsfeld
nach EITELUND LOESER.

V. jugularis ext. stumpf freigelegt, dann wird die V. thyroidea aufgesucht. Sie liegt medial von der Vene, etwas kranialwärts vom Venenwinkel. Der Ductus thoracicus findet sich in dem Bindegewebe unter diesem Gefäss. Er wird vorsichtig freigelegt, seine Einmündungs—stelle wird ligiert, eine Kanüle in den Ductus eingeführt. Die Lymphe tropft nun fortlaufend ab.

Es zeigte sich, dass diese von EITEL UND LÖSER angegebene Methode zur Gewinnung von Lymphe sehr zweckmässig ist.

Der Diastasegehalt des Blutes und der Lymphe wurde nach der von OTTENSTEIN ausgearbeitet. Methode berechnet. Man geht dabei so vor dass man die diastasehaltige Flüssigkeit eine bestimmte Zeit auf Glycogen (MERCK) einwirken lässt und dann die Abbauprodukte des Glycogens nach HAGENDORN-JENSEN quantitativ bestimmt. Diese Methode zeichnet sich durch grosse Genauigkeit aus; DOHMEN und THELEN haben auf die Brauchbarkeit der OTTENSTEIN' schen Methode zu Bestimmung der grossen Diastasemengen, um die es sich bei Versuchen am Hund handelt, aufmerksam gemacht; neuerdings hat auch BEIL auf sie hingewiesen. Sie erscheint brauchbarer als die ältere und weniger genaue Methode von WOHLGEMUTH.

Das Blut wurde in der Peripherie aus Venen der

hinteren Extremität entnommen; ferner wurden die Vv. pancreatica, portae, lienalis punktiert. Die Unterbindung der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse wurde möglichst vollständig, aber schonend ausgeführt.

Resultate:

Vergleiche des Diastasegehalts von Blut aus Pfortader, Pankreasvene, Milzvene und einer peripheren Vene ergaben, dass der Diastasespiegel von Milzvene und Peripherie etwa gleich hoch war, während die Pfortader und noch mehr die Pankreasvene höhere Diastasewerte aufwiesen.

Tabelle I.

	Diastase	Blutzucker		Diastase	Blutzucker
Peripherie	3295	128	Pfortader	3712	132
Milzvene	3315	129	Pankreasvene	3872	127

Die Unterbindung des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse hatte ein steiles Ansteigen der Blut und Lymphdiastase zur Folge. Sie stieg in einem Falle innerhalb von 8 Stunden im Blut und in der Lymphe um etwa 100 %.

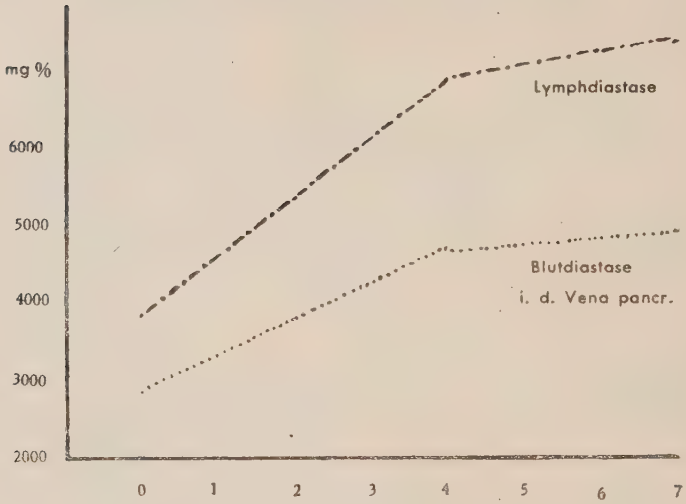
In den anderen Fällen war die Steigerung in der Lymphe noch bedeutender.

Tabelle II.

Blut	Diastase	Blut-zucker	Lymphe Diastase	Zucker
nüchtern	2202	112		
in d. Narkose	2004	131	4301	116
1 Stunde später Unterbindung	2106	119	3922	126
1 Stunde nach d. Unt.	3133	107	4695	165
2 „ „ „ „	3234	112	7182	116
3 „ „ „ „	3608	112	8111	112
5 „ „ „ „	3745	113	8986	113

Figur I.

Verhalten der Lymph - und Blutdiastase nach Unterbindung der Ductus pancreaticus.



Stunden nach der Unterbindung d. Duct. pancr.

Aus dieser Aufstellung und Fig. 1. ist zu ersehen, dass im Einklang mit den Untersuchungen von WOHLGEMUTH, LANGENDORFF, LOEPER und FICAI und neuerdings DOHMEN, sowie auch KUMAGAI und OSATO die Blutdiastase nach Unterbindung des Ausführungsganges der Bauchspeicheldrüse beträchtlich steigt. Die Steigerung der Lymphdiastase ist noch erheblicher. Der normale Spiegel der Lymphdiastase liegt wesentlich über dem der Blutdiastase.

BEIL hatte gezeigt, dass der Blutdiastasespiegel der Peripherie sich nach Eingriffen in der Bauchhöhle erhöht; wir untersuchten daraufhin den Lymphdiastasespiegel und den Blutdiastasespiegel in der V. pancreatica vor und nach Laparatomie (ohne Unterbindung des Ausführungsganges des Pancreas). Wir konnten, wie erwartet, feststellen, dass

auch die einfache Laparatomie erhöhend auf den Diastasespiegel der Lymphe wirkt:

Tabelle III.

Blut Peripherie	Diastase	Zucker		Diastase	Zucker
nüchtern	2202	88	3. St. n. Lap.	2612	88
60 Min. nach Lap.	2453	97	6. „ „ „	3650	87
2 St. „ „	2912	89	9. „ „ „	3790	88
Pankreasvene					
60 Min. n. Lap.	2620	99	9. St. n. Lap.	4623	177
Lymphe					
60 Min. n. d. Lap.	5000	113	6. St. n. Lap.	7397	119
2 St. „ „ „	4330	122	9. „ „ „	8671	106
3 „ „ „ „	7270	119			

Die Erhöhung, die man nach Laparatomie allein beobachtet, ist auffallend, aber doch nicht so gross, wie die nach Unterbindung des Ausführungsganges. In allen Fällen ist aber einwandfrei festzustellen, dass der Diastasespiegel der Lymphe wesentlich höher steht, als jener der Peripherie.

Wenn wir die Durchschnittswerte aus allen unseren Untersuchungen berechnen und den Diastasespiegel der Peripherie sofort nach der Laparatomie gleich Null setzen, so erhalten wir:

Der Diastasespiegel der V. pancreatica beträgt
750 mg %

Der Diastasespiegel der Lymphe im D. th. beträgt
2000 mg %

Acht Stunden nach dem Eingriff, ohne Unterbindung:

Peripherie	**1500 mg %**
V. pancr.	**2000 mg %**
Lymphe	**3000 mg %**

Die Steigerung nach Unterbindung des Ductus pankreaticus beträgt:

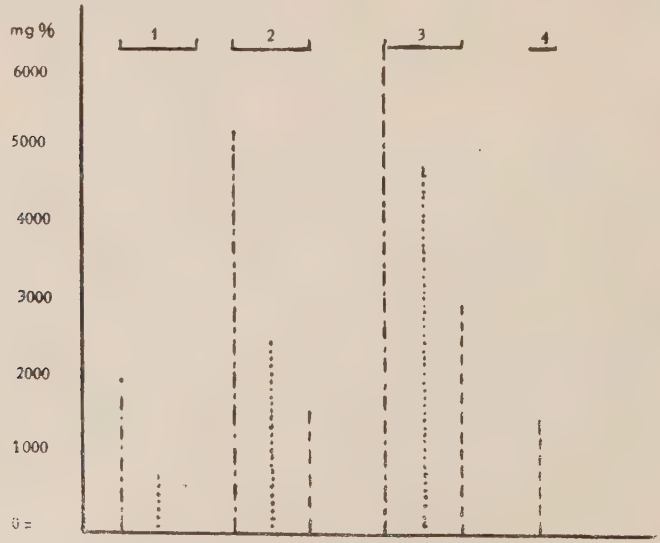
Peripherie	3000 mg %
V. pancr.	4000 mg %
Lymphe	4500 mg %

Die Steigerung nach Injektion von physiologischer NaCl-Lösung beträgt:

Peripherie	1500 mg %

Figur II.

Äuderung der Diastasespiegel in Blut u. Lymphe:
1) Sofort nach Laparatomie. 2) 8. St. nach Laparatomie.
3) Nach Unterbindung des V. pancr. 4) Nach Injektion i. p.



0—Diastasespiegel in d. Peripherie (nüchtern)

Lymphe
Vena pancreatica (Blut)
Blut d. Peripherie

Aus diesen Befunden lässt sich jedenfalls der Schluss ziehen, dass ein Teil der in der Bauchspeicheldrüse gebildeten Diastase auf dem direkten Lymphwege (ohne Umweg über den Darm mit nachfolgender Resorption) in das Blut gelangt. Ein anderer Teil der Diastase wird in der Peripherie (wie SCHLESINGER und neuderdings DOHMEN festgestellt haben) direkt auf dem Blutwege über die V. pancreatica zugeführt (vgl. KUMAGAI und OSATO).

Wir hätten also drei Wege:

Lymphweg über den Ductus thoracicus
Blutweg über die V. pancreatica
Sekretion in den Darm (mit teilweiser Resorption)

Über die absoluten Mengen von Ferment, die auf jedem dieser Wege in das Blut gelangen, können wir nichts aussagen.

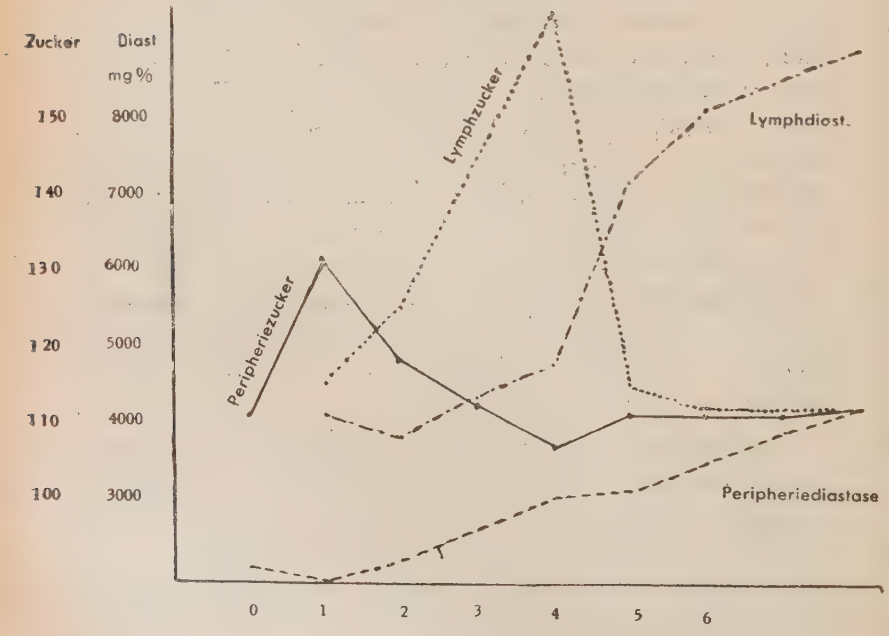
Das mittlere Volumen pro Zeitenheit in der Pankreasvene zu messen, wäre vielleicht immerhin möglich. Ähnliche Messungen aber in dem D. thoracicus anzustellen, ist wohl unmöglich, da die Lymphe von Fall zu Fall verschiedenes Verhalten zeigt. Ihr Fluss hängt von vielen Faktoren ab, so dass man auf ihr physiologisches Verhalten keine Rückschlüsse zeihen kann. Wir haben möglichst gleichartige Versuchsbedingungen gewählt und bei den Versuchstieren eine möglichst gleichartige Füllung des Ductus thoracicus angestrebt. Wir vermuten auf Grund unserer Beobachtungen, dass trotz geringer Konzentration doch wesentlich grössere Mengen von Ferment das Pankreas auf dem Blutwege verlassen, als auf dem Lymphwege.

Über das Verhältnis der Lymphdiastase zum Lymphzucker lässt sich sagen, dass hier ähnliche Beziehungen festzustellen sind, wie beim Blutzucker und bei der Blutdiastase. BEIL fand zu Beginn der Numalnarkose Blutdiastaseabfall, wobei der Blutzucker stieg. Wir erwähnten schon, dass hier Zusammenhänge mit der Tätigkeit der Leberzelle vorliegen.

Interessant ist die zeitliche Aufeinanderfolge. Wir fanden, dass die periphere Blutdiastasesenkung in der Narkose vor der Senkung der Lymphdiastase eintritt. Es handelt sich hier allem Anschein nach nicht um eine pankreogene Senkung. Vielmehr weist alles darauf hin, dass während der Blutzuckersteigerung Diastase aus dem Blut entnommen wird. Wenn es sich hierbei ausschliesslich um eine Diastasesenkung infolge von Einwirkung auf das Pankreas handeln würde, so müsste sich diese Senkung jedenfalls zuerst in der Lymphe (weil die Diastase ja früher in die Lymphe als in die Peripherie gelangt) bemerkbar machen. Es verhält sich aber genau umgekehrt! Siehe Fig. III.

Fig. III.

Verhalten v. Lymphdiastase, Lymphzucker, Peripheriediastase und Peripheriezucker i. d. Narkose.



Zunächst ist es demnach unverständlich, warum der Lymphdiastasespiegel überhaupt fällt. Wir nehmen folgendes an: Wenn in der Peripherie Blutdiastase schwindet, wird auch dem Pankreas weniger Ferment durch die Pankreasarterie zurückgeführt. Unter solchen Bedingungen vermag die Drüse nicht ganz die Mengen auszuscheiden, die sie unter normalen Umständen an die Lymphe abgibt. Bei den (absolut genommen) gewiss verhältnismässig geringen Mengen, die in die Lymphe gelangen und bei der hohen Konzentration in ihr, machen sich kleine Schwankungen in der Ausscheidung durch die Drüse hier stark bemerkbar.

Im übrigen wird durch den Umstand, dass Diastase über den Ductus thoracicus in das Blut des rechten Herzens gelangen kann, die Diastaseversorgung der Gewebe auch dann gewährleistet, wenn die Leber das Ferment, welches auf dem Wege über die V. pancreatica die Bauchspeicheldrüse verlässt, für sich beansprucht.

Selbstverständlich ist, dass die Lymphzuckersteigerung zeitlich n a c h der Blutzuckersteigerung ihren Höhepunkt erreicht: Der Lymphzucker wird vom Blut aus reguliert.

Zusammenfassung:

1. Die Diastase des Blutes der Vena pancreatica zeigt eine geringere Konzentration, als die der Lymphe des Ductus thoracicus. Die Diastase der Peripherie eine geringere, als die der Vena pancreatica. Dadurch werden die Beobachtungen von KUMAGAI und OSATO, SCHLESINGER, DOHMEN bestätigt.

2. Nach Unterbindung des Ductus pancreaticus steigt der Diastasespiegel des Blutes und der Lymphe stärker, als es durch Summierung der Einflüsse von Narkose und Laparatomie zu erwarten wäre. Diese Unterbindung hat also selbständige Bedeutung.

3. Es wurde auf die doppelte Versorgung der Peri-

pherie (einmal über die Pfortader, dann auch unter Umgehung der Leber) mit Diastase hingewiesen.

4. **Es wurden Beobachtungen über Beziehungen zwischen Leberglycogen und Blutdiastase mitgeteilt.**

5. Die diagnostischen Möglichkeiten für die Erkennung von Pankreasaffektionen, welche sich aus Diastase-Bestimmungen im Blut und im Urin ergeben, wurden einer vorgleichenden Kritik unterzogen.

Literaturangabe.

1. **Bartels** . . . . . Arch. f. Anat. u. Physiol. 1904.
2. **Bartels** . . . . . ebenda 1906.
3. **Bauer** . . . . . Arch. f. Klin, Chir. 172.
4. **Baum** . . Arch. f. Wissensch. u. prakt. Tierkunde 44.
5. **Beil** . . . . . Diss. Freiburg i. Br. 1935.
6. v. **Benczur** . . . . . Klin. Wo. 24. 830 (1910).
7. v. **Bergmann** . . . . . Arch. f. Klin. Chir. 148.
8. **Bernhardt** . . . . . Klin. Wo. 12 S. 221.
9. **Bial** . . . . . Pflügers Arch. 55, S. 434, 1894.
10. **Borchardt** . . . . . Ebenda 100, S. 259, 1903.
11. **Bouchardat et Sandras** . . . . . C-H-20.
12. **Bradley** . . . . . II. of. Biol. Chem. 6, 133.
13. **Dohmen** . . . . . Dtsch. Zschrft. f. Chir. 30. I. 35.
14. **Eitel u. Löser** . Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 161, 6.
15. **Franke** . . . . . Dtsch. Ztschr. f. Chir. 1911. III.
16. **Fuchs** . . . . . Dtsch. med. Wo. 1931 I. S. 342.
17. **Grohé** . . . . . Danzig 1864.
18. **Grützner** . . . . . Pflüg Arch. 16, 105; 20, 395.
19. **Gargasole** . . . Rass. Ter. e. Path. clin. 5, 16—53
20. **Haberland** . . . Oper. Techn. d. Tierexp.; Berlin 1926.
21. **Hirata** . . . . . Bioch. Ztschrft 27
22. **Holenbergh** . Ztschrft. f. physiol. Chem. 136, 68, 1924.
23. **Huber** . . . . . Diss. Dresden 1909.
24. **Katsch** . . . . In Thannhauser Lehrb. d. inneren Med.
25. **Kuhn** . . . . . in Oppenheimer: Die Fermente.
26. **Kumagai u. Osato** . Toshoko II. of. esp. Med. 1, 153
27. **Lépine u. Barral** . . . . . Compt. rend. 1891.
28. **Loeper et Ficai** Arch. Med.exper. et. d. anat. pathol. 1907.
29. **Maclead a. Pearce** . . . . Am. II. Physiol. 25, 255.
30. **Marino** . . . . . Arch. f. klin. Med. 1911, 103.
31. **Möckel et Pariset** . . . . . Sox. Biol. 60, 644.
32. **Noguchi** . . . . . Arch. klin.Chir. 98 (1912).
33. **Osato** . . . . Toshoko II. of. exp. Med. 2, 489, 514.
34. **Ottenstein** . . . . . Kli. Wo. 42, 1916.

35. **Ottenstein u. Marchinioni** . . . . . s. Beil. Dissert.
36. **Panzer** . . . Ztschr. f. physiol. Chem. 30, 113. 1900.
37. **Pick** . . . . . Hofm. Beitr. 3. 63.
38. **Röhmann** . . . . . Pflügers Arch. 1892. Bd. 52.
39. **Röhmann u. Bial** . . . . . Pflügers Arch. 55, 419.
40. **Rosenberg** . . . . . Diss. Tübingen 1890.
41. **Rotky** . . . . . München med. Wo. 1913, 2158;
42. **Rotky** . . . . . Prag. med. Wo. 1914, 195.
43. **Schmieden** . . . . . Arch. f. klin. Chir. 148.
44. **Schmitt** . . . . . ebenda 174.
45. **Thelen** . . . . . Dtsch. Ztschrft. f. Chir. 1, 1935.
46. **Wohlgemuth** . . . . . Kli. Wo. 1929, 1254.
47. **Wohlgemuth** . . . . . Biochem. Ztschrft. 21.
48. **Wohlgemuth** . . . . Berliner klin. Wo. 1910, 31.
49. **Walzel** . . . . . Arch. f. klin. Chir. 137, 521.

Lebenslauf.

Am 7. August 1910 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Alexander Firckser und seiner Frau Maria (geb. Fedoroff) in St. Petersburg, Russland geboren. Nach Absolvierung der ersten Schuljahre in Ventspils (ehem. Windau) und Riga (Lettland) besuchte ich das Deutsche städtische Lateingymnasium zu Riga, welches ich im Frühjahr 1928 mit dem Abiturium beendete. Im Herbst desselben Jahres liess ich mich an der Universität Königsberg Pr. immatrikulieren und studierte bis zur ärzlichen Vorprüfung (Frühjahr 1931) daselbst. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Graz, Rostock und Freiburg i. Br. Im Sommersemester 1935 beschloss ich meine Studien in Freiburg i. Br. mit dem Staatsexamen.

Freiburg i. Br. Juni 1935.